

ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І СТАНУ РЕДОКС-СИСТЕМИ У ВАГІТНИХ ІЗ СИНДРОМОМ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ

Вступ. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини у вагітних є частою причиною розвитку перинатальних ускладнень, у тому числі передчасних пологів.

Мета дослідження – вивчити динаміку метаболізму сполучної тканини, стан пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи і розробити додаткові критерії прогнозування та діагностики ускладнень вагітності, передчасних пологів у жінок із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Методи дослідження. Обстежено 38 вагітних із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини в різні терміни гестації (I–III триместри) та 24 здорових вагітних контрольної групи. Окрім загальноклінічного й акушерського обстежень, проводили анкетування для виявлення фенотипових маркерів сполучнотканинної дисплазії, визначали активність пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи захисту і стан метаболізму сполучної тканини за рівнем трансформуючого фактора росту $\beta 1$ у крові та оксипроліну в сечі.

Результати й обговорення. У вагітних частоту ознак синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини визначено на рівні 29,3 %, частота передчасних пологів становила 11,1 % у дослідній групі проти 5,2 % у контрольній. Одночасно у вагітних з ознаками синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини вже в I триместрі гестації відзначали достовірно більшу активність окисних процесів (рівень малонового діальдегіду підвищувався на 66,5 %) на фоні зниженого ензимного (на 11–15 %) та неензимного (на 30 %) антиоксидантного захисту, а в сполучній тканині переважали катаболічні процеси, про що свідчило збільшення добової екскреції оксипроліну. В II–III триместрах гестації вказані зміни суттєво наростали, що ставало тригером передчасних пологів.

Висновок. У вагітних із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини спостерігають виражену прогресуючу активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів та недостатній антиоксидантний захист, що сприяє розвитку перинатальних ускладнень, а при досягненні критичних рівнів на фоні переважання катаболічних процесів у сполучній тканині стає пусковим механізмом для передчасних пологів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: недиференційована дисплазія сполучної тканини; передчасні пологи; пероксидне окиснення ліпідів; оксипролін; трансформуючий фактор росту $\beta 1$.

ВСТУП. Сприятливий перебіг вагітності та здоров'я новонародженого залежать від соматичного стану жінки. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) особливо актуальний у сучасному акушерстві, оскільки відмічено його високу частоту в популяції (від 26 до 80 %) [1, 2], а за даними більшості дослідників, вагітність і синдром НДСТ характеризуються взаємонегативним впливом [3, 4].

Встановлено, що синдром НДСТ у вагітних часто є причиною розвитку акушерських ускладнень, таких, як: загроза невиношування вагітності в ранні терміни (81,2 %), прееклампсія (59,8 %), передчасні пологи (10,3 %) [5]. За даними О. В. Козинової та співавт. [6], частота загрози переривання вагітності становить 50,0 %, загро-

за передчасних пологів виникає в 60,0 % спостережень. Крім того, перебіг пологів у жінок із синдромом НДСТ у 44,5 % ускладнюється передчасним відходженням навколоплідних вод, у 44,3 % фіксують аномалії пологової діяльності, в 19,5 % – кровотечею під час пологів і в ранній післяпологовий період, а частота оперативного розродження становить 40,5 %, що в 4,5 рази вище, ніж у здорових роділей [5]. Стан новонароджених у жінок із синдромом НДСТ характеризується гіпоксичними ускладненнями, малою масою тіла відносно гестаційного терміну, а також можливими аномаліями розвитку [7].

У більшості випадків у жінок із синдромом НДСТ невиношування вагітності пов'язане зі структурними змінами сполучної тканини шийки матки, порушеннями синтезу колагену, форму-

ванням істміко-цервікальної недостатності, що призводить до недоношування вагітності [8, 9] й передчасних пологів. У плаценті породілей із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини при гістологічному дослідженні описано різноманітні варіанти порушення дозрівання плаценти і погіршення показників матково-плацентарно-плодового кровотоку, що супроводжується порушенням транспортування кисню, поживних речовин, гормонів, метаболізму в плаценті тощо [5]. Можна передбачити, що за рахунок цих гемодинамічних і метаболічних порушень у вагітних із синдромом НДСТ утворюється висока концентрація вільних радикалів, як продуктів пероксидного окиснення ліпідів, так і активних форм кисню, з розвитком окисного стресу в організмі вагітної [10, 11]. Відомо також, що вільні радикали володіють високою реакційною здатністю, що призводить до ушкодження протеїнів, нуклеїнових кислот і ліпідів мембран клітин та органел. Водночас слід зауважити, що для нормального функціонування організму вагітної вільні радикали повинні утворюватись безперервно, ці метаболіти необхідні для підтримки певного рівня синтезу біологічно активних речовин, у тому числі колагену. А антиоксидантна система організму повинна забезпечувати підтримку концентрації вільних радикалів на фізіологічному рівні [12, 13]. Однак детальних досліджень динаміки показників вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантної активності у вагітних із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини при недоношеній вагітності проведено недостатньо, а отримані результати суперечливі. Не визначено також критичного рівня порушень пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в різні терміни вагітності при цій патології, хоча ряд авторів вважає, що фенотипові патологічні зміни посилюються від I до III триместру [14]. Вищенаведені факти обґрунтували проведення даного дослідження.

Мета дослідження – вивчити динаміку метаболізму сполучної тканини, стан пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи і розробити додаткові критерії прогнозування та діагностики ускладнень вагітності, передчасних пологів у жінок із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Робота ґрунтується на результатах комплексного обстеження 38 вагітних у різні терміни гестації (I–III триместри), в яких відбулися передчасні пологи. У всіх обстежених діагностовано від 2 до 8 окремих ознак синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Вік пацієнток – від 19 до

29 років (у середньому $(22,6 \pm 2,4)$ року). Контрольну групу становили 24 здорових вагітних того ж віку і терміну вагітності. Для ідентифікації синдрому НДСТ у всіх жінок використовували Міжнародну фенотипову шкалу M. Gleshbi (1989), для визначення клінічної значимості сукупності ознак синдрому НДСТ у межах середнього і тяжкого ступенів дисплазії – оцінювальну таблицю Л. Н. Фоміної [15].

Дослідження передбачало: 1) загальноклінічне та лабораторно-біохімічне обстеження; 2) анкетування за розробленою анкетною для виявлення фенотипових маркерів сполучнотканинної дисплазії і стигм дизембріогенезу, різних спадкових захворювань; 3) визначення продуктів пероксидного окиснення ліпідів, яке проводили за методом В. Б. Гаврилова в модифікації Е. Н. Коробейникової [16] на спектрофотометрі "Specord-40" (метод ґрунтується на розпаді ендоперекисів з утворенням малонового діальдегіду, що є маркером інтенсивності вільнорадикальних процесів); 4) визначення стану антиоксидантних систем захисту за активністю ключових антиоксидантних ензимів крові – церулоплазміну, каталази, супероксиддисмутази і глутатіону відновленого за загальноприйнятими методиками [17]; 5) вивчення стану метаболізму сполучної тканини на основі визначення у крові трансформуючого фактора росту $\beta 1$ методом імуноферментного аналізу та вимірювання концентрації оксипроліну в сечі за методом Bergman і Loxley в модифікації П. Н. Шараєва [18] фотокolorиметричним методом.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакета статистичних програм SPSS "Statistica v18" та програми "Microsoft Exel-2013". З метою оцінки даних використовували непараметричні методи статистики – U-тест Манна – Уїтні для порівняння показників у двох групах ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При ретроспективному аналізі у вагітних визначено частоту синдрому НДСТ на рівні 29,3 %, що відповідає популяційній поширеності й розповсюженості його в Україні [1, 19]. До факторів акушерського ризику належали такі характерні для синдрому НДСТ конституціональні особливості, як астенична статура з дефіцитом маси тіла (ВР 5,57; ДІ 4,01–7,67; $p < 0,05$), маса тіла менше 55 кг перед вагітністю (ВР 2,4; ДІ 1,48–3,64; $p < 0,05$). Серед перигестаційних чинників часто виявляли такі патологічні стани, які вважають "асоційованими" із синдромом НДСТ: пролапс мітрального клапана, артеріальну гіпотонію, вегето-судинну дистонію, варикозну хворобу, міопію, схильність до частих простудних захворювань, дискінезію

жовчовивідних шляхів, хронічну патологію органів сечовиділення. У репродуктивному анамнезі встановлено високу частоту передчасних пологів (ВР 4,43; ДІ 1,87–10,52; $p < 0,05$), загрози викидня (ВР 1,88; ДІ 1,07–3,31; $p < 0,05$), викиднів (ВР 3,05; ДІ 2,03–4,55; $p < 0,05$), перинатальних втрат (ВР 1,57; ДІ 5,13–16,58; $p < 0,05$), що статистично підтверджувало патологічний вплив синдрому НДСТ на перебіг вагітності й пологів.

Наслідками вагітності, асоційованими із синдромом НДСТ, виступили передчасні пологи й, особливо, дуже ранні передчасні пологи в термін 22–27 тижнів (ВР 4,9; ДІ 2,27–10,61; $p = 0,001$). Тривалість пологів у середньому була меншою (відповідно, 286 ± 15) і (332 ± 21) хв, $p < 0,05$). Спонтанний передчасний розрив навколоплідних оболонок також мав високий зв'язок із синдромом НДСТ (ВР 8,96; ДІ 6,72–11,96; $p < 0,001$).

Таким чином, результати проведеного ретроспективного дослідження дозволили дійти висновку, що наявність ознак синдрому НДСТ є фактором високого акушерського ризику, в тому числі передумовою спадкового характеру щодо розвитку аномалій пологової діяльності.

Отримані клінічні й анамнестичні результати стали передумовою їх зіставлення з динамікою змін пероксидного окиснення ліпідів та інтенсивністю анаболічно-катаболічних процесів у сполучній тканині, що може бути прогностичним критерієм ускладненого перебігу вагітності та пологів у жінок із синдромом НДСТ.

Для підтвердження порушення синтетичних або катаболічних процесів у сполучній тканині у вагітних з фенотиповими ознаками сполучно-

тканинної дисплазії визначали рівень трансформуючого фактора росту $\beta 1$ у плазмі крові та добову екскрецію оксипроліну із сечею (табл. 1).

Отримані результати свідчили про достовірне підвищення рівня трансформуючого фактора росту $\beta 1$ у плазмі крові та добової екскреції оксипроліну із сечею у вагітних з клінічними ознаками синдрому НДСТ, що підтверджувало діагноз і вказувало на виражені порушення основного обміну в сполучній тканині вагітних дослідної групи. Зі збільшенням терміну гестації відмічено суттєве ($p < 0,05$) переважання катаболічних процесів над анаболічними, що може негативно впливати на розвиток плода.

Пероксидному стресу й активації запального процесу відводять роль триггеру при передчасних пологах. Порушення окисно-відновної рівноваги негативно впливає на перебіг вагітності, зокрема на частоту і тяжкість розвитку перинатальних ускладнень, тому під час дослідження визначали зміну параметрів пероксидного окиснення ліпідів (малоновий діальдегід) та антиоксидантних систем захисту (церулоплазмін, SH-групи, каталаза, супероксиддисмутаза) у вагітних у різні терміни гестації.

У вихідному стані (в I триместрі вагітності) у жінок без ознак синдрому НДСТ не виявлено порушень показників метаболізму сполучної тканини, анаболічні й катаболічні процеси були врівноважені, про що свідчили референтні рівні показників трансформуючого фактора росту $\beta 1$ та добова екскреція оксипроліну. Одночасно в цих пацієнток спостерігали помірну активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів з адекватною реакцією захисних ензимних і неензим-

Таблиця 1 – Динаміка показників метаболізму сполучної тканини й активності системи пероксидне окиснення ліпідів – антиоксидантний захист у вагітних із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини в різні терміни гестації ($M \pm m$)

Показник		I триместр	II триместр	III триместр	p_1	p_2	p_3
Оксипролін, мг/добу	1	<u>23,84±0,63</u>	<u>24,13±0,56</u>	<u>26,47±0,53</u>	>0,05	<0,05	<0,05
	2	18,15±0,57	17,24±0,62	19,32±0,68	>0,05	<0,05	>0,05
Трансформуючий фактор росту $\beta 1$, нг/мл	1	<u>38,72±1,18</u>	<u>38,13±1,24</u>	<u>34,54±1,24</u>	>0,05	<0,05	<0,05
	2	32,14±1,23	34,46±1,17	33,87±1,22	>0,05	>0,05	>0,05
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	1	<u>5,23±0,22</u>	<u>5,08±0,31</u>	<u>5,64±0,17</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	3,48±0,12	3,17±0,23	2,74±0,16	>0,05	>0,05	<0,05
Церулоплазмін, мг/л	1	<u>172,4±1,5</u>	<u>162,3±2,6</u>	<u>174,3±2,6</u>	<0,05	<0,05	>0,05
	2	194,8±1,1	227,6±1,5	241,3±2,1	<0,05	<0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль/100 мл	1	<u>14,74±0,12</u>	<u>15,18±0,14</u>	<u>14,27±0,15</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	21,02±0,21	25,57±0,23	34,63±0,22	<0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, мккат/л	1	<u>11,32±0,14</u>	<u>11,17±0,12</u>	<u>10,16±0,20</u>	>0,05	>0,05	<0,05
	2	13,36±0,21	14,85±0,13	15,97±0,12	<0,05	<0,05	<0,05
Супероксиддисмутаза, ум. од.	1	<u>28,61±0,31</u>	<u>27,42±0,34</u>	<u>26,16±0,18</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	32,43±0,32	44,52±0,22	49,37±0,19	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

- 1, 2 – відповідно, показники у вагітних із синдромом НДСТ ($n=38$) та без нього ($n=14$).
- p_1, p_2, p_3 – відповідно, достовірність різниці між параметрами в I та II, II і III, I та III триместрах вагітності.
- Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних у групі порівняння.

них антиоксидантних систем. У II–III триместрах гестації в жінок контрольної групи (здорових вагітних) відмічено статистично недостовірні коливання досліджуваних показників метаболізму сполучної тканини на фоні помірного зростання концентрації продуктів пероксидації (малоновий діальдегід) та вірогідної активації ензимного антиоксидантного захисту.

Одночасно у вагітних з ознаками синдрому НДСТ уже в I триместрі гестації мала місце достовірно більша активність окисних процесів (активність малонового діальдегіду була вищою, ніж у контрольній групі, на 66,5 %), що зумовлено неадекватною відповіддю на стрес та зниженою функціональною здатністю сполучної тканини. Недостатнім виявився і антиоксидантний ензимний та неензимний захист. Так, активність церулоплазміну, каталази і супероксиддисмутази в I триместрі вагітності була нижчою на 11,5, 15,3 та 11,8 %, а активність глутатіонової системи захисту – на 29,9 % відповідно. У II–III триместрах гестації концентрація малонового діальдегіду зростала, а спроможність систем антиоксидантного захисту знижувалась. Такі результати досліджень підтверджують дані окремих науковців та дозволяють стверджувати, що саме порушення критичної межі в балансі окисно-відновної рівноваги може стати пусковим механізмом передчасних пологів [11, 20].

Загалом отримані результати дозволяють зробити висновок, що розповсюдженість синдрому НДСТ серед вагітних жінок досить висока (до 30 %), його клінічна діагностика за наявністю та вираженням фенотипових ознак часто утруднена, тому для підтвердження діагнозу синдрому НДСТ доцільно використовувати показники анаболізму-катаболізму сполучної тканини – добову екскрецію із сечею оксипроліну і рівень

трансформуючого фактора росту $\beta 1$ у плазмі крові. У вагітних із синдромом НДСТ уже в I триместрі гестації спостерігали виражену активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів на фоні недостатнього антиоксидантного захисту ензимних та неензимних систем. Вказані порушення рівноваги в роботі окисно-відновної системи посилюються в II–III триместрах вагітності, є предикторами розвитку перинатальних ускладнень, а при досягненні критичних рівнів на фоні зниженої функціональної здатності сполучної тканини можуть стати пусковим механізмом для передчасних пологів.

ВИСНОВКИ. 1. Наявність синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у вагітних асоціюється з високим ризиком невиношування та передчасних пологів, що обґрунтовує доцільність віднесення таких пацієнток до групи диспансерного спостереження для профілактики невиношування вагітності.

2. Для підтвердження діагнозу синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у вагітних, окрім анкетного фенотипування, доцільно використовувати показники анаболізму-катаболізму сполучної тканини, а саме добову екскрецію із сечею оксипроліну та рівень трансформуючого фактора росту $\beta 1$ у плазмі крові.

3. У вагітних із синдромом недиференційованої дисплазії сполучної тканини спостерігають виражену прогресуючу активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів на фоні недостатнього антиоксидантного захисту, що є передумовою розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, а при досягненні критичних рівнів на тлі переважання катаболічних процесів у сполучній тканині стає пусковим механізмом для передчасних пологів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Назаренко Л. Г. Вагітність і пологи за наявності сполучно-тканинних дисплазій: перинатальний контекст / Л. Г. Назаренко, О. В. Неєлова // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 7. – С. 83–85.
2. Нечаева Г. И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / Г. И. Нечаева, А. И. Мартынов // *Мед. вестн. Северного Кавказа*. – 2018. – 13, № 1, 2. – С. 137–209.
3. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием

методов интеллектуального анализа данных / Н. В. Керимкулова, Н. В. Никифорова, И. С. Владимирова [и др.] // *Земский врач*. – 2013. – 2, № 19. – С. 34–38.

4. Pregnancy in patients with undifferentiated connective tissue disease: a prospective case-control study / G. Castellino, R. Capucci, S. Bernardi [et al.] // *Lupus*. – 2011. – 20, No. 12. – P. 1305–1311.

5. Савельева И. В. Течение беременности и исход родов для матери и плода при дисплазии соединительной ткани : автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук / И. В. Савельева. – Омск, 2002. – 24 с.

6. Козина О. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность : ав-

тореф. дисс. на соискание науч. степени д-ра мед. наук / О. В. Козина. – М., 2009. – 24 с.

7. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т. Л. Смирнова, Л. И. Герасимова, А. Е. Сидоров [и др.] // *Практ. медицина*. – 2018. – 16, № 6. – С. 39–44.

8. Гурбанова С. Р. Клинико-патогенетические обоснования акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани : автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук / С. Р. Гурбанова. – М., 2010. – 24 с.

9. Содержание в плаценте меди, цинка, селена как предиктор неблагоприятного исхода беременности / О. А. Сенькевич, З. А. Комарова, Ю. Г. Ковальский [и др.] // *Дальневосточный мед. журн.* – 2011. – № 1. – С. 47–50.

10. Исследование содержания N-терминального пропептида проколлагена III типа для диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин / В. В. Парейшвили, А. П. Вахромеев, О. Г. Ситникова [и др.] // *Таврический мед.-биол. вестн.* – 2018. – 21, № 1. – С. 110–115.

11. Спонтанное образование радикалов кислорода в пробах цельной крови при преэклампсии / Д. К. Харченко, Н. В. Тютюнник, Е. И. Асташкин [и др.] // *Мать и дитя : материалы X Юбилейного регионального научно-образовательного форума (Геленджик, 28–30 июня 2017 г.)*. – М., 2017. – С. 118–120.

12. Пристром А. М. Оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания / А. М. Пристром, М. Бенхамед // *Лечеб. дело*. – 2012. – № 1. – С. 21–28.

13. Zabłocka A. The two faces of reactive oxygen species / A. Zabłocka, M. Janusz // *Postery Hig. Med. Dosw. (Online)*. – 2008. – 62. – P. 118–124.

14. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – М. : Триада-Х, 2008. – 816 с.

15. Фомина Л. Н. Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей : учеб. пособ. / Л. Н. Фомина. – Петрозаводск : ПетрГУ, 2001. – 60 с.

16. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // *Лаб. дело*. – 1989. – № 7. – С. 8–10.

17. Біологічна хімія: лабораторний практикум / за ред. Я. І. Гонського. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 288 с.

18. Методы лабораторного исследования показателей обмена коллагена в биологических жидкостях : информационное письмо для врачей клинической лабораторной диагностики / [П. Н. Шараев, В. Г. Иванов, А. Л. Гаврилов и др.]. – Ижевск, 2003. – 3 с.

19. Костюк А. Л. Вагітність і пологи у жінок з НДСТ: діагностика і профілактика гестаційних ускладнень / А. Л. Костюк // *Здоровье женщины*. – 2018. – № 5 (131). – С. 53–57.

20. Свободнорадикальное окисление липидов и антиоксидантная активность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при недоношенной беременности / О. Г. Ситникова, В. В. Парейшвили, С. Б. Назаров [и др.] // *Таврический мед.-биол. вестн.* – 2015. – 18, № 1 (69). – С. 120–122.

REFERENCES

1. Nazarenko, L.H., & Neyelova, O.V. (2015). Vahitnist i polohy za naiavnosti spoluchno-tkannynnykh dysplazii: perynatalnyi kontekst [Pregnancy and childbirth in the presence of connective tissue dysplasia: perinatal context]. *Zdorovyie zhenshchiny – Women's Health*, 7, 83-85 [in Ukrainian].

2. Nechayeva, G.I., & Martynov, A.I. (2018). Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsiyentov s displaziyami soyedinitel'noy tkani (pervyy peresmotr) [Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first revision)]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza – Medical Bulletin of the North Caucasus*, 13, 1, 2, 137-209 [in Russian].

3. Kerimkulova, N.V., Nikiforova, N.V., Vladimirova, I.S., Torshin, I.Y., & Gromova, O.A. (2013). Vliyaniye nedifferentsirovannoy displazii soyedinitel'noy tkani na iskhody beremennosti i rodov. Kompleksnoye obsledovaniye beremennykh s displaziyey soyedinitel'noy tkani s ispolzovaniyem metodov intellektual'nogo analiza dannykh [Effects of undifferentiated connective tissue dysplasia on the outcomes of pregnancy and childbirth: a comprehensive survey of pregnant women with connective tissue dysplasia using data mining techniques]. *Zemskiy vrach – Zemsky Doctor*, 2, 19, 34-38 [in Russian].

4. Castellino, G., Capucci, R., Bernardi, S., Padovan, M., Giacuzzo, S., Pivato, E., ..., & Govoni, M. (2011). Pregnancy in patients with undifferentiated connective tissue disease: a prospective case-control study. *Lupus*, 20, 12, 1305-1311.

5. Savelyeva, I.V. (2002). Teheniyе beremennosti i iskhod rodov dlya materi i ploda pri displazii soyedinitel'noy tkani [The course of pregnancy and the outcome of childbirth for the mother and fetus in connective tissue dysplasia]. *Candidate's thesis*. Omsk [in Russian].

6. Kozinova, O.V. (2009). Nedifferentsirovannaya displaziya soyedinitel'noy tkani i beremennost [Undifferentiated connective tissue dysplasia and pregnancy]. *Doctor's thesis*. Moscow [in Russian].

7. Smirnova, T.L., Gerasimova, L.I., Sidorov, A.E., Chernyshov, V.V., & Gubanova, E.A. (2018). Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u zhenshchin s sindromom nedifferentsirovannoy displazii soyedinitel'noy tkani [Features of the course of pregnancy and childbirth in women with syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Prakticheskaya meditsina – Practical medicine*, 16, 6, 39-44 [in Russian].

8. Gurbanova, S.R. (2010). Kliniko-patogeneticheskiye osnovaniya akusherskoy taktiki vedeniya beremennykh s istmiko-tservikal'noy nedostatocnostyu i nedifferentsirovannoy displaziyey soyedinitel'noy tkani [Clinical and pathogenetic substantiation of obstetric tactics of

management of pregnant women with isthmic-cervical insufficiency and undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Candidate's thesis*. Moscow [in Russian].

9. Senkevich, O.A., Komarova, Z.A., Kowalski, J.G., Golubkina, N.A., & Puchkova, J.L. (2011). Soderzhaniye v platsente medi, tsinka, selena kak prediktor neblagopriyatnogo iskhoda beremennosti [Content of copper, zinc, selenium in placenta as a predictor of unfavorable pregnancy outcome]. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal – Far Eastern Medical Journal*, 1, 47-50 [in Russian].

10. Pareishvili, V.V., Vakhromeev, A.P., Sitnikova, O.G., Kuzmenko, G.N., Popova, I.G., Saryeva, O.P., & Nazarov, S.B. (2018). Issledovaniye soderzhaniya N-terminalnogo propeptida prokolagena III tipa dlya diagnostiki nedifferentsirovannoy displazii soyedinitelnoy tkani u beremennykh zhenshchin [A study of the content of the n-terminal propeptide of procollagen type III for the diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia in pregnant women]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik – Tavrida Medical and Biological Bulletin*, 21, 1, 110-115 [in Russian].

11. Kharchenko, D.K., Tyutyunnik, N.V., Astashkin, Ye.I., Orekhova, Ns., & Novikova, A.N. (2017). Spontannoye obrazovaniye radikalov kisloroda v probakh tselnoy krovi pri preeklampsii [Spontaneous formation of oxygen radicals in whole blood samples with preeclampsia]. Proceedings of the Conference X Yubiley-nogo regionalnogo nauchno-obrazovatel'nogo foruma "Mat i ditya" – X Anniversary Regional Scientific and Educational Forum "Mother and Child". (pp. 118-120). Moscow [in Russian].

12. Pristrom, A.M., & Benkhamed, M. (2012). Oksidativnyy stress i serdechno-sosudistyye zabolevaniya [Oxidative stress and cardiovascular diseases]. *Lechebnoye delo – J. General Medicine*, 1, 21-28 [in Russian].

13. Zablocka, A., & Janusz, M. (2008). The two faces of reactive oxygen species. *Postery Hig. Med. Dosw.*, 62, 118-124.

14. Shekhtman, M.M. (2008). *Rukovodstvo po ekstragenitalnoy patologii u beremennykh [Guide to extragenital pathology in pregnant women]*. Moscow: Triada-KH [in Russian].

15. Fomina, L.N. (2001). *Klinicheskiye formy soyedinitelnotkannoy displazii u detey: uchebnoye posobiye [Clinical forms of connective tissue dysplasia in children: textbook]*. PetrSI, Petrozavodsk [in Russian].

16. Korobeynikova, E.N. (1989). Modifikatsiya opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v reaktsii s tiobarbiturovoy kislotoy [Modification of the determination of lipid peroxidation products in the reaction with thiobarbituric acid]. *Laborat. delo. – Lab. Work.*, 7, 8-10 [in Russian].

17. Honskyi, Ya.I. (Ed.). (2001). *Biologichna khimiya: laboratornyi praktykum [Biological chemistry: laboratory workshop]*. Ternopil: Ukrmedknyha [in Ukrainian].

18. Sharaev, P.N., Ivanov, V.G., & Gavrilov, A.L. (2003). *Metody laboratornogo issledovaniya pokazatelye obmena kollagena v biologicheskikh zhidkostyakh: Informatsionnoye pismo dlya vrachey klinicheskoy laboratornoy diagnostiki [Methods of laboratory research of indicators of collagen metabolism in biological fluids: Information letter for doctors of clinical laboratory diagnostics]*. Izhevsk [in Russian].

19. Kostyuk, A.L. (2018). Vahitnist i polohy u zhink z NDST: diahnozyka i profilaktyka hestatsiynykh uskladnen. *Zdorovye zhenshchyny – Women's Health*, 5 (131), 53-57 [in Russian].

20. Sitnikova, O.G., Parejshvili, V.V., Nazarov, S.B., Vahromeev, A.P., Kusmenko, G.N., & Popova, I.G. (2015). Svobodnoradikalnoye okisleniye lipidov i antioksidantnaya aktivnost u beremennykh s nedifferentsirovannoy displaziyey soyedinitelnoy tkani pri nedonoshennoy beremennosti [Free radical oxidation of lipids and antioxidant activity in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia in premature pregnancy]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik – Tavrida Medical and Biological Bulletin*, 1 (69), 120-122 [in Russian].

В. Ю. Добрянская

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО
МОЗ УКРАИНЫ

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И СОСТОЯНИЯ РЕДОКС-СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Резюме

Вступление. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных является частой причиной развития перинатальных осложнений, в том числе преждевременных родов.

Цель исследования – изучить динамику метаболизма соединительной ткани, состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы и разработать дополнительные критерии прогнозирования и диагностики осложнений беременности, преждевременных родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Методы исследования. Обследовано 38 беременных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани в различные сроки гестации (I–III триместры) и 24 здоровых беременных контрольной группы. Кроме общеклинического и акушерского обследований, проводили анкетирование для

выявления фенотипических маркеров соединительнотканной дисплазии, определяли активность перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты и состояние метаболизма соединительной ткани по уровню трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в крови и оксипролина в моче.

Результаты и обсуждение. У беременных частоту признаков синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани определено на уровне 29,3 %, частота преждевременных родов составила 11,1 % в опытной группе против 5,2 % в контрольной. Одновременно у беременных с признаками синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани уже в I триместре гестации отмечали достоверно большую активность окислительных процессов (уровень малонового диальдегида повышался на 66,5 %) на фоне сниженной энзимной (на 11–15 %) и неэнзимной (на 30 %) антиоксидантной защиты, а в соединительной ткани преобладали катаболические процессы, о чем свидетельствовало увеличение суточной экскреции оксипролина. Во II–III триместрах гестации указанные изменения существенно нарастали, что становилось триггером преждевременных родов.

Вывод. У беременных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани наблюдают выраженную прогрессирующую активацию процессов перекисного окисления липидов и недостаточную антиоксидантную защиту, что способствует развитию акушерских осложнений, а при достижении критических уровней на фоне преобладания катаболических процессов в соединительной ткани становится пусковым механизмом для преждевременных родов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недифференцированная дисплазия соединительной ткани; преждевременные роды; перекисное окисление липидов; оксипролин; трансформирующий фактор роста $\beta 1$.

V. Yu. Dobrianska

I. HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

DISORDERS OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM AND THE STATE OF THE REDOX-SYSTEM IN PREGNANT WOMEN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME IN PREMATURE BIRTH

Summary

Introduction. Undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in pregnant women is a common cause of perinatal complications, including premature birth.

The aim of the study – to learn the dynamics of connective tissue metabolism, the state of lipid peroxidation and antioxidant system and to develop additional criteria for predicting and diagnosing pregnancy complications, premature birth in women with undifferentiated connective tissue dysplasia.

Research Methods. 38 pregnant women with UCTD in different stages of gestation (I–III trimesters) and 24 healthy pregnant women of the control group were examined. In addition to general clinical and obstetric examinations, questionnaires were conducted to identify phenotypic markers of connective tissue dysplasia, determine the activity of lipid peroxidation and antioxidant defense systems and the state of connective tissue metabolism by blood levels of transforming growth factor $\beta 1$ and oxyproline.

Results and Discussion. In pregnant women the frequency of signs of UCTD was determined in 29.3 %, the frequency of premature birth was 11.1 % in the experimental group against 5.2 % in the control. At the same time in pregnant women with signs of UCTD already in the first trimester of gestation there was a significantly higher activity of oxidative processes (the level of MDA increased by 66.5 %) against the background of reduced enzymatic (11–15 %) and non-enzymatic (30 %) antioxidant protection, and catabolic processes prevailed in the connective tissue, as evidenced by the increase in daily excretion of oxyproline. In the II–III trimesters of gestation, these changes increased significantly, which became a trigger for premature birth.

Conclusions. In pregnant women with UCTD syndrome there is a pronounced progressive activation of lipid peroxidation and antioxidant system insufficient, which is a threat of perinatal complications. When critical levels are reached against the background of the predominance of catabolic processes in connective tissue becomes a trigger for premature birth.

KEY WORDS: undifferentiated connective tissue dysplasia; premature birth; lipid peroxidation; oxyproline; transforming growth factor.

Отримано 04.03.21

Адреса для листування: В. Ю. Добрянська, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: dobrianska@tdmu.edu.ua.